

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

10/715398

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 97/15294</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 1. Mai 1997 (01.05.97)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP96/04459 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 14. Oktober 1996 (14.10.96) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 39 373.2      23. Oktober 1995 (23.10.95)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BRACHER, Daniel [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). <b>(74) Anwälte:</b> BOETERS, Hans, D. usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM (TTS) FOR ADMINISTERING ACTIVE SUBSTANCES FOR THE TREATMENT OF DRUG DEPENDENCY OR DRUG ADDICTION <b>(54) Bezeichnung:</b> TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) FÜR DIE VERABREICHUNG VON WIRKSTOFFEN ZUR BEHANDLUNG VON DROGENABHÄNGIGKEIT ODER DROGENSUCHT <b>(57) Abstract</b> The invention concerns a transdermal therapeutic system (TTS) for the administration of substances used in substitution therapy for drug-dependent patients or drug addicts. <b>(57) Zusammenfassung</b> Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Wirkstoffen zur Substitutionsbehandlung von Drogenabhängigen oder Drogensüchtigen.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

**Transdermales therapeutisches System (TTS) für die  
Verabreichung von Wirkstoffen zur Behandlung von  
Drogenabhängigkeit oder Drogensucht**

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit der transdermalen Gabe von Substanzen, die geeignet sind, eine Substitutionsbehandlung bei Drogenabhängigen und Drogensüchtigen durchzuführen, insbesondere mit dem Aufbau eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) und einer Methode zur Verabreichung solcher Substanzen durch intakte Haut. In Hinblick auf geeignete Substanzen wäre beispielsweise an Methadon, Acetylmethadol, Naltrexon, Codein oder Dihydrocodein zu denken. Prinzipiell ist auch die Applikation von anderen stark wirksamen Schmerzmitteln denkbar, beispielsweise von Morphin oder Buprenorphin. Das als Beispiel genannte Methadon dient zur Substitutionstherapie von Opiatsüchtigen, beispielsweise Heroinsüchtigen. Man setzt dabei das L-Enantiomer als Hydrochlorid in Form einer wässrigen Lösung ein, die oral appliziert wird. Bei drogenabhängigen Aids-Patien-

ten wird zusätzlich der stark analgetische Effekt des Methadons genutzt.

Transdermale therapeutische Systeme zur Abhängigkeits- und Suchtbekämpfung sind bereits bekannt, vgl. beispielsweise WO-A-9 219 226, WO-A-9 410 987, EP-B-0 113 562, EP-B-0 117 027 und EP-B-0 280 413.

So beschreibt WO-A-9 219 226 ein Applikationssystem mit einem Gehalt an Lobelin zur Bekämpfung von Drogenabhängigkeit. WO-A-9 410 987 betrifft eine Kombination von zwei Applikationssystemen mit einem Gehalt an Methadon. Mit EP-B-0 113 562 wird ein Behälter vorgeschlagen, mit dem Methadon durch die Haut appliziert werden kann. EP-B-0 117 027 beschreibt eine Salbe, eine Creme oder ein Gel mit einem Gehalt an Methadon. Schließlich wird in EP-B-0 280 413 eine pharmazeutische Zusammensetzung zur transdermalen Applikation von Methadon mit Hilfe eines Permeationsbeschleunigers vorgeschlagen.

Prinzipiell ist eine transdermale Gabe von Methadon und entsprechender Substanzen einer oralen oder parenteralen Applikation vorzuziehen. Es ist klar, daß ein transdermales therapeutisches System (TTS) eine stark erhöhte Sicherheit in Bezug auf die mißbräuchliche Anwendung bietet. So ist eine Extraktion des Wirkstoffs aus der TTS-Matrix ohne fachmännische Kenntnisse nicht möglich. Damit stellt eine mißbräuchliche parenterale Applikation durch einen Süchtigen zur Suchtbefriedigung eine wesentlich geringere Gefahr dar, als sie beispielsweise bei einer oral anzuwendenden Lösung gegeben wäre. Eine Therapie mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems kann ohne direkte Aufsicht bzw. ohne den Arzt durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist die direkte Kontrolle der Dosis über die Permeationsfläche. Bei einer Entzugstherapie lassen sich die notwendigen Dosen in einfacher Weise auf die jeweiligen Bedürfnisse des

Süchtigen abstimmen. Daneben sind die bekannten Vorteile einer transdermalen Applikation gegeben, und zwar

- Vermeidung der bei oraler Anwendung erforderlichen hohen Arzneistoffdosis, die dem First-Pass-Effekt Rechnung zu tragen hat, sowie
- besser steuerbare Blutspiegel.

DE-A-4 339 400 beschreibt bereits ein Wirkstoffpflaster in Form eines Laminats, umfassend einen Träger und eine Matrix aus einem einzigen Polymeren und einem Gehalt an Vitamin E oder einem Vitamin E-Derivat sowie mindestens einem Wirkstoff, bei dem es sich um ein Analgetikum handeln kann. Der Flux  $J$  des Wirkstoffs durch eine Membran definierter Schichtdicke, beispielsweise durch die Haut, soll der folgenden Gleichung folgen:

$J = \text{Diffusionskoeffizient } D \times \text{Diffusionsfläche } A \times \text{Verteilungskoeffizient } K \times \text{Wirkstoffkonzentration auf der Donorseite der Membran } C_0 / \text{Membrandicke } h.$

Der Wirkstoffflux  $J$  ist danach proportional der Wirkstoffkonzentration  $C_0$ . Wenn man jedoch eine orale Applikation von beispielsweise Methadon durch eine transdermale Applikation ersetzen und dabei niedermolekulare Alkohole als Permeationsförderer vermeiden will, so wären (selbst wenn man vom First-Pass-Effekt absieht) derart hohe Wirkstoffkonzentrationen vorzusehen, daß DE-A-4 339 400 keinen Lösungsweg vorgibt.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Methadon in Form eines Racemats (D,L-Methadon) oder eines seiner Enantiomeren, Acetylmethadol in Form seines Racemats (D,L-Acetylmethadol) oder eines seiner Enantiomeren, Naltrexon, Codein, Dihydrocodein, Morphin, Buprenorphin und/oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit oder Drogensucht mit

- einer selbstklebenden schichtförmigen Matrix mit einem Gehalt an Wirkstoff(en) gelöst, wobei an oder auf der einen Seite der Matrix
- eine Abdeckfolie (backing liner) und an oder auf der anderen Seite der Matrix
- eine Abziehfolie (release liner) vorgesehen ist.

Ferner wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Methadon in Form eines Racemats (D,L-Methadon) oder eines seiner Enantiomeren, Acetylmethadol in Form seines Racemats (D,L-Acetylmethadol) oder eines seiner Enantiomeren, Naltrexon, Codein, Dihydrocodein, Morphin, Buprenorphin und/oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit oder Drogensucht mit einer äußeren Abdeckschicht, einem Reservoir für den Wirkstoff, einem Klebeelement für den Hautkontakt des Pflasters und einer entfernbaren Schutzschicht gelöst, wobei das Reservoir gegebenenfalls neben dem Wirkstoff Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/oder übliche Hilfsstoffe enthält.

Nach Hadgraft & Wolff, Physicochemical and pharmacokinetic parameters affecting percutaneous absorption, in: Dermal and transdermal Drug Delivery, Vol. 31 (1993) Seite 161 ff, APV Paperback, wäre das Diffusionsgesetz nach Fick für den Massentransport durch homogene Membranen, wie die Haut, anzuwenden, das einen linearen Zusammenhang zwischen dem Flux  $J$  und der Konzentration im Vehikel  $C_v$  im Gleichgewichtszustand beschreibt.

$$J = K D A (C_v - C_s) / h = k_p \Delta C$$

$J$  Flux, beispielsweise in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

$K$  Verteilungskoeffizient Membran (Haut) / Vehikel  
(dimensionslos)

$k_p$  Permeabilitätskoeffizient ( $\text{cm}/\text{h}$ )

## 5

- D Diffusionskoeffizient in der Membran ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )  
A Permeationsfläche ( $\text{cm}^2$ )  
h Membrandicke (cm)  
 $C_v$  Konzentration im Vehikel  
 $C_s$  Konzentration in der Membran unter Sinkbedingungen (d.h. kontinuierlicher Abtransport des Wirkstoffs)

Bei der Erfindung zugrundeliegenden Untersuchungen stellte sich nun beispielsweise für L-Methadon als Wirkstoff überraschenderweise heraus, daß die Menge an Wirkstoff, die bei einem In-Vitro-Test durch Mäusehaut permeiert, mit steigender Wirkstoffkonzentration in der Matrix nicht linear zunimmt, sondern überproportional. Dieses Ergebnis ist überraschend, da nach dem Stand der Technik nicht zu erwarten war, daß ein transdermales therapeutisches System mit beispielsweise L-Methadon als Wirkstoff eine Permeation liefern würde, die für eine rationale transdermale Therapie bei Mengen von 10 bis 15 mg/Tag erforderlich ist.

Als Wirkstoffe kommen beispielsweise Methadon in Form eines Racemats (D,L-Methadon) oder eines seiner Enantiomeren, Acetylmethadol in Form seines Racemats (D,L-Acetylmethadol) oder eines seiner Enantiomeren, Naltrexon, Codein, Dihydrocodein, Morphin, Buprenorphin und/oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze in Betracht.

Bevorzugt ist L-Methadon.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann durch einen Gehalt an mindestens etwa 5, insbesondere etwa 10 und vorzugsweise etwa 15 Gew.-% Methadon auf Basis der Matrix oder des Reservoirs des applikationsfähigen Pflasters gekennzeichnet sein.

Besonders bevorzugt ist ein Gehalt an 15 bis 20 Gew.-% Methadon.

## 6

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann ferner durch eine Matrix mit einem zusätzlichen Gehalt an Vitamin E oder einem Vitamin E-Derivat gekennzeichnet sein, gegebenenfalls in Form einer öligen Lösung, wie D- $\alpha$ -Tocopherol.

Dabei kann der Gehalt an öliger Lösung 5 bis 15 Gew.-% auf Basis der Matrix oder des Reservoirs des applikationsfähigen Pflasters betragen.

Die Abdeckfolie des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems kann aus Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan, jeweils gegebenenfalls metallisiert, und die Abziehfolie aus Polyester, Polypropylen oder beschichtetem Papier bestehen.

Für die Matrix eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems kommen Druckhaftkleber oder Haftschnelzkleber auf Basis von Polyacrylat, Polyisobutylen, Silikon, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat in Frage, wobei als Silikon-Basis eine Durotak-Basis besonders bevorzugt ist.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann durch eine semipermeable Membran gekennzeichnet sein, insbesondere eine die Wirkstoffpermeation steuernde Membran.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann das Reservoir durch die Abdeckfolie bzw. Abdeckschicht und die Membran oder durch eine Matrix gebildet werden.

Die Membran kann auf Basis von Silikon, Polypropylen oder Polyvinylacetat vorgesehen werden.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann das Klebeelement in Form einer das Reservoir (sofern keine



Membran vorgesehen ist) oder in Form einer die Membran vollständig oder nur an ihrer Peripherie ringförmig abdeckenden Schicht vorgesehen sein. Für das Klebelement kann ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikonbasis verwendet werden.

Nachstehend wird die Erfindung durch Figuren und Beispiele näher erläutert.

Erfindungsgemäß wird beispielsweise ein Matrix-System gemäß Figur 1 vorgesehen, bei dem der Wirkstoff gelöst in einer selbstklebenden Matrix 2 vorliegt, die gleichzeitig einen intensiven Hautkontakt und die Haftung auf der Haut vermittelt. Das erfindungsgemäße Pflaster weist eine Abdeckfolie 1 (backing liner) auf, die mit der Wirkstoffmatrix 2 beschichtet ist und beispielsweise aus Polyester (PETP) bestehen kann, wobei alternativ Materialien wie Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan beliebiger Dicke (beispielsweise 10 bis 100  $\mu\text{m}$ ) und gegebenenfalls metallisiert (beispielsweise mit Aluminium) und gegebenenfalls gedruckt in Frage kommen. Ferner ist das erfindungsgemäße Pflaster mit einer Abziehfolie 3 (release liner) versehen, die vor Gebrauch abgezogen werden kann, um das Plaster dann auf die Haut aufzukleben. Diese Abziehfolie 3 kann aus Polyester (beispielsweise PETP), der klar, opak oder bedruckt vorgesehen werden kann, oder auch aus Polypropylen sowie aus beschichtetem Papier bestehen, wobei beliebige Dicken vorgesehen werden können, beispielsweise 40 bis 100  $\mu\text{m}$ .

#### Beispiele 1 bis 5

Es wurden fünf verschiedene erfindungsgemäße Pflaster mit folgenden Kenndaten hergestellt.

Matrix: Durotak; es handelt sich um einen PSA-Druckhaftkleber für die medizinische Anwendung auf Polyacrylat-Basis

Matrix-Flächengewicht: etwa  $80 \text{ g/m}^2$

Matrix-Schichtdicke: 30 bis  $60 \text{ }\mu\text{m}$

Abdeckfolie: Polyester (PETP), und zwar Hostaphan RN 19

Abziehfolie: Polyester (PETP), und zwar Gelroflex PET 75  $\mu$  l-s

D- $\alpha$ -Tocopherol: freies Vitamin E-Konzentrat aus Pflanzenölen mit der Wirkbezeichnung Copherol F-1300 (Henkel)

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Pflaster wurde L-Methadon-Base in etwa 160 mg Aceton p.a. klar gelöst. Danach wurde in einem abgeschlossenen Rührgefäß die der folgenden Aufstellung zu entnehmende Durotak-Menge vorgelegt. Danach gab man Tocopherol sowie die Wirkstofflösung zu und rührte mindestens 1 h lang.

Die erhaltene Lösung wurde mit einem Auftragegerät, beispielsweise einem Rakel mit automatischer Führung, mit einer Naßschichtdicke von 400 bis  $500 \text{ }\mu\text{m}$  auf die Abziehfolie aufgetragen und etwa 1 h lang bei etwa  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  getrocknet. Alternativ konnte die Folie mit der aufgetragenen Wirkstoffmatrix 3 Trockenöfen mit steigender Temperatureinstellung im Bereich von etwa  $40$  bis  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  durchlaufen.

Nach dem Trocknen wurde die Abdeckfolie auf die beschichtete Abziehfolie kaschiert.

Danach schnitt man das erhaltene Laminat in 50 bis 100 mm breite Streifen. Aus diesen Streifen wurden einzelne Pflaster mit einer Fläche von 10 bis  $40 \text{ cm}^2$  ausgestanzt. Jedes ausgestanzte Pflaster wurde in einen Vierrandsiegelbeutel aus Aluminium/Polyethylen-Verbundfolie verpackt.

## Wirkstoffkonzentration

## Matrix-Bestandteile

## 3 % L-Methadon

L-Methadon (Base)	2,4 mg
D- $\alpha$ -Tocopherol	8,0 mg
Durotak 326-1753	<u>69,6 mg*</u>
	80,0 mg

## 5 % L-Methadon

L-Methadon (Base)	4,0 mg
D- $\alpha$ -Tocopherol	8,0 mg
Durotak 326-1753	<u>68,0 mg*</u>
	80,0 mg

## 10 % L-Methadon

L-Methadon (Base)	8,0 mg
D- $\alpha$ -Tocopherol	8,0 mg
Durotak 326-1753	<u>64,0 mg*</u>
	80,0 mg

## 15 % L-Methadon

L-Methadon (Base)	12,0 mg
D- $\alpha$ -Tocopherol	8,0 mg
Durotak 326-1753	<u>60,0 mg*</u>
	80,0 mg

## 20 % L-Methadon

L-Methadon (Base)	16,0 mg
D- $\alpha$ -Tocopherol	8,0 mg
Durotak 326-1753	<u>56,0 mg*</u>
	80,0 mg

\*Trockenmasse, eingesetzt wird der Kleber in der entsprechenden Menge als Suspension in Ethylacetat mit einem Feststoffanteil von ca. 40 %.

Danach wurden Pflaster mit jeweils einer Permeationsfläche von  $2,5 \text{ cm}^2$  In-Vitro-Hautpermeationstests unterworfen. Dazu wurde isolierte Haut weiblicher Nacktmäuse, die vom Unterhautfettgewebe befreit worden waren, mit dem jeweiligen Pflaster versehen. In einer modifizierten Franz-Diffusionszelle wurde die zeitabhängige Permeation des Wirkstoffs in ein Akzeptormedium gemessen, und zwar eine 0,9-proz. Kochsalzlösung. Figur 2 zeigt nun den Zusammenhang zwischen Flux und Wirkstoffkonzentration in der Matrix bei der In-Vitro-Hautpermeation durch isolierte Mäusehaut. Wie man Figur 2 entnehmen kann, stellte sich dabei überraschenderweise heraus, daß die Menge an Wirkstoff, die durch die Mäusehaut permeierte, mit steigender Wirkstoffkonzentration in der Matrix nicht linear zunahm, sondern überproportional.

### Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Methadon in Form seines Racemats (D,L-Methadon) oder eines seiner Enantiomeren, Acetylmethadol in Form seines Racemats (D,L-Acetylmethadol) oder eines seiner Enantiomeren, Naltrexon, Codein, Dihydrocodein, Morphin, Buprenorphin und/oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit oder Drogensucht mit

- einer selbstklebenden schichtförmigen Matrix mit einem Gehalt an Wirkstoff(en), wobei am oder auf der einen Seite der Matrix
- eine Abdeckfolie und an oder auf der anderen Seite der Matrix
- eine Abziehfolie vorgesehen ist.

2. Transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Methadon in Form seines Racemats (D,L-Methadon) oder eines seiner Enantiomeren, Acetylmethadol in Form seines Racemats (D,L-Acetylmethadol) oder eines seiner Enantiomeren, Naltrexon, Codein, Dihydrocodein, Morphin, Buprenorphin und/oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit oder Drogensucht mit einer

äußeren Abdeckschicht, einem Reservoir für den Wirkstoff, einem Klebeelement für den Hautkontakt des Pflasters und einer entfernbaren Schutzschicht, wobei das Reservoir gegebenenfalls neben dem Wirkstoff Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/oder übliche Hilfsstoffe enthält.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet** durch L-Methadon.

4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch einen Gehalt an mindestens etwa 5, insbesondere etwa 10 und vorzugsweise etwa 15 Gew.-% Methadon auf Basis der Matrix oder des Reservoirs des applikationsfähigen Pflasters.

5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 4, **gekennzeichnet** durch einen Gehalt an 15 bis 20 Gew.-% Methadon.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Matrix mit einem zusätzlichen Gehalt an Vitamin E oder Vitamin E-Derivat, gegebenenfalls in Form einer öligen Lösung, wie D- $\alpha$ -Tocopherol.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6, **gekennzeichnet** durch einen Gehalt an 5 bis 15 Gew.-% öliger Lösung auf Basis der Matrix oder des Reservoirs des applikationsfähigen Pflasters.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Abdeckfolie aus Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan, gegebenenfalls metallisiert.

## 13

9. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Abziehfolie aus Polyester, Polypropylen oder beschichtetem Papier.
10. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch einen Druckhaftkleber oder Haftschnelzkleber als Matrix jeweils auf Basis von Polyacrylat, Polyisobutyl, Silikon, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, **gekennzeichnet** durch eine Matrix auf Durotak-Basis.
12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine semipermeable Membran, insbesondere eine die Wirkstoffpermeation steuernde Membran.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Reservoir durch die Abdeckfolie und die Membran oder durch eine Matrix gebildet wird.
14. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12 oder 13, **gekennzeichnet** durch eine Membran auf Silikonbasis, Polypropylenbasis oder Polyvinylacetatbasis.
15. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 2 bis 14, **gekennzeichnet** durch ein Klebeelement in Form einer das Reservoir (sofern keine Membran vorgesehen ist) oder einer die Membran vollständig oder an ihrer Peripherie ringförmig abdeckenden Schicht.
16. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 2 bis 15, **gekennzeichnet** durch ein Klebeelement aus einem druckempfindlichen Klebemittel auf Silikonbasis.

1/1

Fig. 1

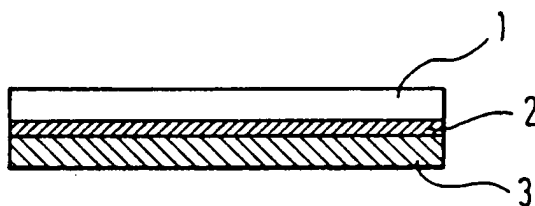
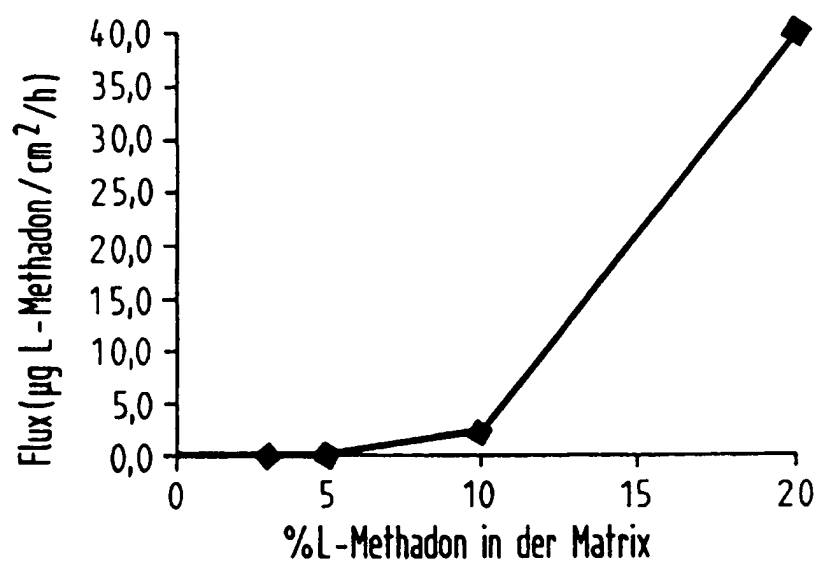


Fig. 2





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/04459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 10985 A (PHARMETRIX) 26 May 1994 see claims 1,6,7,10,14,15 see example 10 see page 23, line 1 - page 24, line 36 ---	1-5,7-16
X	WO 92 19226 A (DYNAGEN) 12 November 1992 cited in the application see claims 1,3,6,14,17,25-32,37-39 see page 23, line 4 - page 29, line 15 ---	1-5,7-16
X	WO 94 10987 A (PHARMETRIX) 26 May 1994 cited in the application see claims 1,2,7,13,17,20,21,25 see page 8, line 31 - page 9, line 3 see page 13, line 30 - page 16, line 11 see examples 14,15 --- -/--	1-5,7-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 1997

Date of mailing of the international search report

01.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 822 617 A (D.E.PANOS) 18 April 1989 cited in the application see the whole document -----	1-5,7-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04459

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9410985 A	26-05-94	AU 5551294 A	08-06-94
		AU 5551394 A	08-06-94
		AU 5596394 A	08-06-94
		EP 0666737 A	16-08-95
		EP 0668759 A	30-08-95
		JP 8503464 T	16-04-96
		JP 8503465 T	16-04-96
		WO 9410986 A	26-05-94
		WO 9410987 A	26-05-94
		US 5589498 A	31-12-96
WO 9219226 A	12-11-92	AU 657973 B	30-03-95
		AU 2016092 A	21-12-92
		AU 2154892 A	21-12-92
		CA 2102507 A	08-11-92
		EP 0720478 A	10-07-96
		HU 69390 A	28-09-95
		JP 6507416 T	25-08-94
		NO 933971 A	07-01-94
		WO 9219241 A	12-11-92
		US 5403595 A	04-04-95
		US 5486362 A	23-01-96
		US 5536503 A	16-07-96
WO 9410987 A	26-05-94	AU 5551394 A	08-06-94
		AU 5551294 A	08-06-94
		AU 5596394 A	08-06-94
		EP 0666737 A	16-08-95
		EP 0668759 A	30-08-95
		JP 8503464 T	16-04-96
		JP 8503465 T	16-04-96
		WO 9410985 A	26-05-94
		WO 9410986 A	26-05-94
		US 5589498 A	31-12-96
US 4822617 A	18-04-89	BE 896578 A	16-08-83
		CH 661446 A	31-07-87
		DE 3475692 A	26-01-89
		EP 0117027 A	29-08-84
		JP 1753811 C	23-04-93

information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 96/04459

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4822617 A		JP 4042025 B JP 59155268 A	10-07-92 04-09-84
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 10985 A (PHARMETRIX) 26.Mai 1994 siehe Ansprüche 1,6,7,10,14,15 siehe Beispiel 10 siehe Seite 23, Zeile 1 - Seite 24, Zeile 36 ---	1-5,7-16
X	WO 92 19226 A (DYNAGEN) 12.November 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,3,6,14,17,25-32,37-39 siehe Seite 23, Zeile 4 - Seite 29, Zeile 15 --- -/--	1-5,7-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.März 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01.04.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 10987 A (PHARMETRIX) 26.Mai 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,2,7,13,17,20,21,25 siehe Seite 8, Zeile 31 - Seite 9, Zeile 3 siehe Seite 13, Zeile 30 - Seite 16, Zeile 11 siehe Beispiele 14,15 ---	1-5,7-16
X	US 4 822 617 A (D.E.PANOS) 18.April 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-5,7-16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04459

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9410985 A	26-05-94	AU 5551294 A	08-06-94
		AU 5551394 A	08-06-94
		AU 5596394 A	08-06-94
		EP 0666737 A	16-08-95
		EP 0668759 A	30-08-95
		JP 8503464 T	16-04-96
		JP 8503465 T	16-04-96
		WO 9410986 A	26-05-94
		WO 9410987 A	26-05-94
		US 5589498 A	31-12-96
WO 9219226 A	12-11-92	AU 657973 B	30-03-95
		AU 2016092 A	21-12-92
		AU 2154892 A	21-12-92
		CA 2102507 A	08-11-92
		EP 0720478 A	10-07-96
		HU 69390 A	28-09-95
		JP 6507416 T	25-08-94
		NO 933971 A	07-01-94
		WO 9219241 A	12-11-92
		US 5403595 A	04-04-95
		US 5486362 A	23-01-96
		US 5536503 A	16-07-96
WO 9410987 A	26-05-94	AU 5551394 A	08-06-94
		AU 5551294 A	08-06-94
		AU 5596394 A	08-06-94
		EP 0666737 A	16-08-95
		EP 0668759 A	30-08-95
		JP 8503464 T	16-04-96
		JP 8503465 T	16-04-96
		WO 9410985 A	26-05-94
		WO 9410986 A	26-05-94
		US 5589498 A	31-12-96
US 4822617 A	18-04-89	BE 896578 A	16-08-83
		CH 661446 A	31-07-87
		DE 3475692 A	26-01-89
		EP 0117027 A	29-08-84
		JP 1753811 C	23-04-93

**Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören**

**Inter**      **uales Aktenzeichen**

PCT/EP 96/04459

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)